

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial: Espacio Cochrane

¿Hay evidencia para el bloqueo neurohormonal en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada?☆



Neurohormonal blockade in heart failure patients with preserved ejection fraction: is there any evidence?

Inés Gómez Otero* y Noelia Bouzas Cruz

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, CIBERCV, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 22 de mayo de 2020

Aunque el cáncer es probablemente la enfermedad más temida y de la que la sociedad tiene una mayor conciencia de gravedad, muy pocos cánceres limitan tanto la cantidad y la calidad de vida como lo hace la insuficiencia cardiaca (IC). En los países desarrollados esta enfermedad afecta al 1-2% de la población adulta y encabeza la lista de causas de ingreso hospitalario en mayores de 65 años. Al menos la mitad de los pacientes que la padecen tienen una cardiopatía con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada.

En las últimas 3 décadas hemos asistido a un incremento significativo del arsenal terapéutico para la IC, sin embargo, el beneficio de estas terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, se circunscribe a la IC con fracción de eyección reducida (ICFER). Con cierta dilación, esas mismas terapias se

han ido probando en pacientes con IC y fracción de eyección conservada (ICFEC), pero aquí los resultados no han sido del todo favorables, justamente en la población que más se prevé que incremente en los próximos años.

Lo cierto es que en salud acostumbramos a medir principalmente resultados de mortalidad e ingresos hospitalarios, lo que conocemos como objetivos principales, desplazando la capacidad funcional y la calidad de vida a objetivos secundarios. Sin embargo, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un reflejo del bienestar mental y físico de una persona en su vida cotidiana, y puede incluso llegar a ser más valorada que la supervivencia. Por ello en los últimos años se han incorporado de forma habitual a los ensayos clínicos instrumentos que miden el efecto del tratamiento desde la perspectiva del paciente¹.

☆ Este artículo se refiere a la revisión Cochrane publicada en *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6, DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2 (más información en <http://www.cochranelibrary.com>). Las revisiones Cochrane se actualizan periódicamente en respuesta a nuevas evidencias y comentarios. Las versiones actualizadas de dicha revisión Cochrane deben consultarse en Cochrane Database of Systematic Reviews.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.ines.gomez.otero@sergas.es (I. Gómez Otero).
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.03.009>

2605-1532/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Estos instrumentos de medición de la CVRS consisten en una serie de cuestionarios con preguntas agrupadas en áreas o dominios (físico, emocional, social, etc.), que complementan la información aportada por los datos clínicos tradicionales. Existen 2 tipos de cuestionarios, los genéricos, entre los que destacan el *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) y el *EuroQol-5D* (EQ-5D), y los específicos de la IC, entre los que los más utilizados son el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) y el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ).

En el año 2018 la Colaboración Cochrane publicó una revisión sistemática sobre el efecto de los bloqueadores beta y de los diferentes inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con ICFeC², definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%. Se trata de una revisión exhaustiva de la evidencia científica existente hasta 2018 en la que se seleccionaron un total de 37 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con los diferentes grupos terapéuticos, y se analizaron variables como la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones por IC, la calidad de vida o el riesgo de hiperpotasemia. Globalmente los autores consideran que la calidad de la evidencia científica sobre el efecto del bloqueo neurohormonal clásico en pacientes con ICFeC oscila entre muy baja y moderada. Los 2 grupos terapéuticos que disponen de ensayos clínicos aleatorizados más amplios y, por tanto, de la evidencia de mayor calidad, son los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y los inhibidores de neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI). Lamentablemente estos últimos no han sido evaluados en la revisión Cochrane² porque al cierre de la misma todavía no se había publicado ningún ensayo clínico sobre el efecto de los ARNI en pacientes con ICFeC.

Comencemos por repasar las principales conclusiones. El tratamiento con bloqueadores beta en pacientes con ICFeC parece asociarse a una reducción de la mortalidad cardiovascular del 22% (riesgo relativo [RR] = 0,78; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,62-0,90). Dicha conclusión se extrajo del análisis agrupado de 1.046 pacientes procedentes de 3 ensayos clínicos, aunque con un nivel de evidencia bajo, debido fundamentalmente a posibles sesgos de selección en la población estudiada. Ni la mortalidad total ni las hospitalizaciones por IC mostraron diferencias significativas con respecto al grupo placebo o grupo no tratado. Tampoco la calidad de vida se vio incrementada con el uso de estos fármacos, aunque en este apartado la evidencia se consideró de calidad muy baja, dado que en el análisis se incluyó un único ensayo clínico con 93 pacientes.

El tratamiento con antagonistas del receptor mineralocorticoide se asoció a una reducción de las hospitalizaciones por IC del 18% (RR: = 0,82; IC95%, 0,69-0,98). La calidad de la evidencia en este apartado se consideró moderada, fundamentalmente por imprecisión, pues el balance beneficio-riesgo se ve penalizado por un incremento de más del doble del riesgo de hiperpotasemia (RR = 2,11; IC95%, 1,77-2,51). Estas conclusiones se extrajeron del análisis de 3.714 participantes procedentes de 3 ensayos clínicos, de los que más del 90% pertenecían al ensayo TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*)³. No se encontró ningún efecto significativo del tratamiento antial-

dosterónico en la mortalidad total, ni en la cardiovascular, ni en la calidad de vida. Para analizar el impacto en esta última se consideraron un total de 511 pacientes procedentes de 5 ensayos clínicos, que habían utilizado diferentes escalas (MLHFQ, KCCQ), aunque la calidad de la evidencia en este punto se consideró baja.

En cuanto a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) no hubo evidencia de efecto beneficioso significativo sobre ninguna de las variables estudiadas (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, ingresos por IC y calidad de vida). Para este análisis se incluyeron un total de 2.061 pacientes procedentes de 8 ensayos clínicos, pero la calidad de la evidencia se consideró moderada o baja, debido fundamentalmente a imprecisión por el amplio intervalo de confianza de los resultados.

Los ARA-II fueron el grupo terapéutico del que se dispuso de un mayor número de pacientes estudiados con ICFeC (8.755 incluidos en esta revisión sistemática²) y de una evidencia de mayor calidad (considerada alta según el sistema GRADE). Lamentablemente estos fármacos no demostraron una reducción significativa de la mortalidad global ni cardiovascular, ni de los ingresos por IC. Al igual que los antagonistas del receptor mineralocorticoide se asociaron a un incremento significativo del riesgo de hiperpotasemia (RR = 1,88; IC95%, 1,07-3,33). En cuanto a su efecto sobre la calidad de vida, tras el análisis de un total de 3.117 pacientes procedentes de 3 ensayos clínicos, no se encontró beneficio significativo (diferencia media = 0,41; IC95%, -0,86-1,67).

En septiembre de 2019, publicada ya esta revisión sistemática², se conocieron los resultados del ensayo PARAGON-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*)⁴, que comparó sacubitrilo-valsartán frente a valsartán en pacientes con ICFeC mayores de 50 años, con signos y síntomas de fallo cardíaco, una fracción de eyección $\geq 45\%$ y péptidos natriuréticos elevados. La población que participó en el estudio (4.822 pacientes, 51% mujeres) tenía características más favorables que la de los registros de «mundo real», como es habitual en los ensayos clínicos. Los pacientes eran relativamente jóvenes (edad media: 73 ± 8 años) y presentaron pocos episodios clínicos en el seguimiento, la incidencia del objetivo primario (muerte cardiovascular o total de ingresos por IC) fue del 12,8% en el grupo sacubitrilo-valsartán y del 14,6% en el grupo valsartán, sin diferencias significativas entre ambos grupos (RR = 0,87; IC95%, 0,75-1,01). Tras una media de seguimiento de 35 meses se registraron solo un 29 y un 33% de hospitalizaciones por IC, respectivamente (razón de tasas de incidencia = 0,85; IC95%, 0,72-1,00), con una tendencia no significativa a una mayor reducción en el grupo de sacubitrilo-valsartán.

Dentro de los objetivos secundarios de PARAGON-HF se evaluaron, entre otros, los cambios en la puntuación del sumario clínico del cuestionario de calidad de vida KCCQ a los 8 meses del inicio del tratamiento. El análisis de estos datos mostró que sacubitrilo-valsartán se asociaba a una menor reducción de la puntuación del test frente a valsartán (diferencia entre grupos = 1,0 punto; IC95%, 0,0-2,1) lo que significa un menor deterioro sintomático y de capacidad funcional. Además, en el grupo sacubitrilo-valsartán hubo un mayor porcentaje de pacientes que experimentaron una mejoría de más de 5 pun-

tos en el resumen clínico del KCCQ (33,0 frente al 29,6%; *odds ratio* [OR] = 1,30; IC95%, 1,04-1,61), así como un mayor porcentaje de pacientes que mejoraron su clase funcional New York Heart Association (NYHA) (15 frente al 12,6%; OR = 1,45; IC95%, 1,13-1,86). Ciertamente, estos hallazgos se deben considerar exploratorios, pues el objetivo primario del estudio no resultó estadísticamente significativo ($p < 0,06$).

La mayoría de estudios que analizaron el impacto de la IC en la CVRS se realizaron en pacientes con ICFe, con lo que hasta hace poco desconocíamos la influencia que la ICFe podía tener en la CVRS, así como su correlación con otras variables clínicas pronósticas. Recientemente se ha publicado un estudio con los datos de calidad de vida de PARAGON-HF que ha demostrado una buena correlación entre la puntuación en el test KCCQ con los datos clínicos pronósticos como clase de la NYHA o la presencia de congestión⁵. Además, cuando en este trabajo se analizaron comparativamente los resultados de calidad de vida de PARAGON-HF y PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial*)⁶ se observó que los pacientes con ICFe tenían peor calidad de vida que los pacientes con ICFe. Estas diferencias se debieron a una peor clase funcional y a una mayor carga sintomática en los pacientes de PARAGON-HF, y tras corregir por dichas variables los resultados del test de CVRS fueron similares en ambas poblaciones.

La IC es una de las enfermedades que más limita la calidad de vida, sobre todo en pacientes con IC y clase funcional avanzada, en los que la CVRS es similar o incluso peor que la observada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, antecedente de ictus o en diálisis^{7,8}.

La mejora de la CVRS debe ser un objetivo terapéutico tanto más importante cuanto más huérfanos estén los pacientes de terapias que mejoren su pronóstico, como es el caso de la ICFe. Actualmente está en marcha el ensayo PARALLAX (*A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients*, NCT03066804), un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado, que analiza el impacto de sacubitrilo-valsartán frente al tratamiento con IECA o ARA-II, dependiendo de la comorbilidad en pacientes con IC y FEVI > 40%. El objetivo primario es

evaluar y comparar los niveles de fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), los síntomas, la capacidad de ejercicio y la seguridad de ambos tratamientos tras un periodo de 24 semanas. Este estudio ampliará sin duda la información sobre el verdadero papel de los ARNI y su potencialidad en pacientes con ICFe.

Conflicto de intereses

I. Gómez Otero ha recibido honorarios y ha participado en proyectos financiados por parte de Novartis, Roche y Pfizer.

N. Bouzas Cruz ha recibido honorarios por parte de Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adebayo SO, Olunuga TO, Durodola A, Ogah OS. Quality of life in heart failure. A review. *Nig J Cardiol*. 2017;14:1-8.
2. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD012721.
3. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-1392.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-1620.
5. Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, et al. PARAGON-HF Investigators. Health-Related Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7:862-874.
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
7. Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, et al. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:256-271.
8. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: Comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002;87:235-241.